

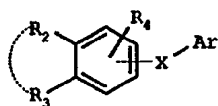


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

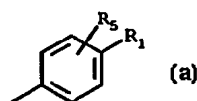
<div>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 323/62, 317/44, 391/02, C07D 213/80, 213/79, 213/82, 335/06, A61K 31/19, 31/235, 31/44, 31/095</div>	<div>A1</div>	<div>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/10322</div> <div>(43) Date de publication internationale: 4 mars 1999 (04.03.99)</div>
<div>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01835</div> <div>(22) Date de dépôt international: 21 août 1998 (21.08.98)</div> <div>(30) Données relatives à la priorité: 97/10554 21 août 1997 (21.08.97) FR</div> <div>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne (FR).</div> <div>(72) Inventeurs; et</div> <div>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan Bergier, F-06650 Le Rouret (FR). DIAZ, Philippe [FR/FR]; 4, avenue du Parc Robiony, F-06200 Nice (FR).</div> <div>(74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Nony & Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).</div>	<div>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</div> <div>Publiée</div> <div>Avec rapport de recherche internationale.</div> <div>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</div>	

(54) Title: BI-AROMATIC COMPOUNDS BOUND BY A HETEROETHYNYLENE RADICAL AND PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: COMPOSES BI-AROMATIQUES RELIES PAR UN RADICAL HETEROETHYNYLENE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT



(I)



(a)



(b)



(c)

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which: Ar represents a radical selected among formulae (a) to (c). Z being O, S, or N-R₆; R₁ represents in particular a halogen atom, -CH₃, or carboxyl; R₂ and R₃ represent in particular H, alkyl, cycloalkyl; or R₂ and R₃ together form a cycle with 5 or 6 chains; R₄ and R₅ represent in particular H or a halogen atom; R₆ represents in particular H or alkyl; X represents a radical Y-C≡C-; Y represents O, $\text{S}^{(O)n}$ or $\text{Se}(\text{O})_n$, n being 0, 1 or 2, and the salts of the compounds of formula (I). Said compounds can be used in particular for treating dermatological diseases related to keratinization disorder, and to fight against skin ageing.

(57) Abrégé

Composés de formule (I), dans laquelle: Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes. Z étant O ou S, ou N-R₆; R₁ représente notamment un atome d'halogène, -CH₃, ou carboxyle; R₂ et R₃ représentent notamment H, alkyle, cycloalkyle; ou R₂ et R₃, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons; R₄ et R₅ représentent notamment H ou un atome d'halogène; R₆ représente notamment H ou alkyle; X représente un radical -Y-C≡C-, Y représentant O, S(O)_n ou Se(O)_n; n étant 0, 1 ou 2; et les sels des composés de formule (I). Ces composés sont utilisables notamment dans le traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, et pour lutter contre le vieillissement de la peau.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

Composés bi-aromatiques reliés par un radical hétéroéthynylène et compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant.

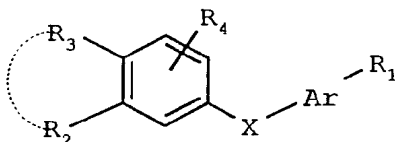
L'invention concerne, à titre de produits industriels
5 nouveaux et utiles, des composés bi-aromatiques dont les noyaux aromatiques sont reliés par un radical divalent hétéroéthynylène. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.
10

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques
15 liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau,
20 qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

25 On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

Il a déjà été décrit dans l'EP-661 258 des composés bi-aromatiques dont les noyaux aromatiques sont reliés par une liaison divalente propynylène, en tant que substances actives dans des
30 compositions pharmaceutiques ou cosmétiques.

Les composés selon l'EP-661 258 répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

Ar est un radical divalent aromatique éventuellement substitué par un radical R_5 ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un radical R_6 lorsque l'hétéroatome est l'azote,

R_1 représente H, $-CH_3$, $-CH_2OR_6$, $-OR_6$, $-COR_7$ ou $-S(O)_tR_9$, t étant 0, 1 ou 2,

R_2 et R_3 représentent H, alkyle en C_1-C_{20} , $-OR_6$ ou $-SR_6$,

ou R_2 et R_3 pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyles et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

R_4 et R_5 représentent H, un halogène, alkyle inférieur ou $-OR_6$,

R_6 représente H, alkyle inférieur ou $-COR_9$,

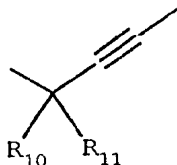
R_7 représente H, alkyle inférieur, $-N\begin{smallmatrix} R \\ R' \end{smallmatrix}$ ou $-OR_8$,

R_8 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , alkényle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou d'acide aminé ou de peptide,

R_9 représente alkyle inférieur,

R et R' représentent H, alkyle inférieur, mono ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué ou un reste de sucre, d'acide aminé ou de peptide ou R et R' pris ensemble forment un hétérocycle, et

X représente un radical divalent qui, de droite à gauche ou inversement, a pour formule :



dans laquelle :

R_{10} représente H, alkyle inférieur ou $-OR_6$,

R_{11} représentant $-OR_6$,

ou R_{10} et R_{11} pris ensemble forment un radical oxo ($=O$),

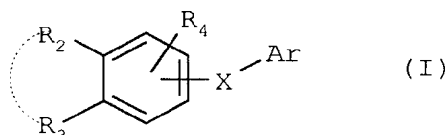
et les sels desdits composés de formule ci-dessus lorsque

5 R_1 représente une fonction acide carboxylique et les isomères optiques et géométriques de ces dits composés.

Les composés selon la présente invention, par rapport à ceux de l'EP-661 258, se distinguent essentiellement par le fait que le radical X ou radical divalent propynylène a été remplacé
10 par un radical divalent hétéroéthynylène.

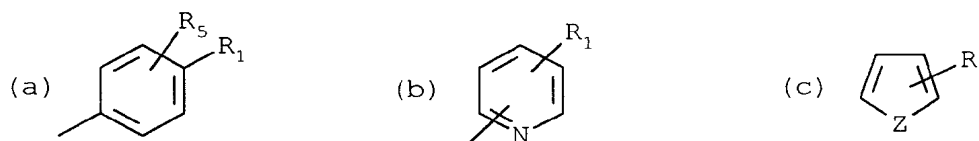
On a en effet constaté de façon inattendue et surprenante que cette modification de structure permettait d'en augmenter de façon significative les propriétés pharmaceutiques et cosmétiques et en outre d'en diminuer certains effets secondaires.

15 La présente invention a donc pour objet de nouveaux composés qui peuvent être représentés par la formule générale suivante :



dans laquelle :

20 Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes :



Z étant O ou S, ou N- R_6 ,

R_1 représente un atome d'halogène $-CH_3$, $-CH_2-OR_7$, $-OR_7$,
25 $-COR_8$, ou un radical polyéther,

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , cycloalkyle en C_3-C_{12} , $-OR_7$ ou $-SR_7$, l'un au moins de R_2 et R_3 étant alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , ou cycloalkyle en C_3-C_{10} , ou

30 R_2 et R_3 , pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaî-

nons, éventuellement substitué par au moins un méthyle et/ou éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi O ou S,

R_4 et R_5 représente H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , $-OR_7$, ou un radical polyéther,

5 R_6 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{10} ou $-OCOR_9$,

R_7 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{10} ou $-COR_9$,

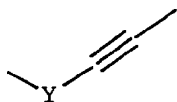
10 R_8 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{10} ,
 $-OR_{10}$ ou $-N \begin{smallmatrix} r' \\ r'' \end{smallmatrix}$,

R_9 représente alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{10} ,

R_{10} représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{20} , mono- ou polyhydroxyalkyle, allyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre,

15 r' et r'' , identiques ou différents, représentent H, alkyle en C_1-C_{10} , mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué, un reste d'acide aminé ou de peptide, ou pris ensemble avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle,

20 X représente un radical divalent qui de droite à gauche ou inversement a pour formule :



dans laquelle :

Y représente O, $S(O)_n$ ou $Se(O)_{n'}$,

n et n' étant 0, 1 ou 2,

25 sous réserve que lorsque $n=2$ et Ar est un radical de formule (a) ci-dessus dans laquelle $R_1=-CH_3$ et $R_5=H$, alors l'un au moins des radicaux R_2 ou R_3 est différent de $-CH_3$,
 et les sels des composés de formule (I) lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques
 30 desdits composés de formule (I).

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme d'un sel, il s'agit de préférence d'un sel d'un métal alcalin.

lin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par alkyle en C₁-C₁₀, de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, 2-éthyl-hexyle ou octyle.

Par alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Par radical cycloalkyle en C₃-C₁₂ on entend un radical mono ou polycyclique notamment les radicaux cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, 1-méthylcyclohexyle ou 1-adamantyle.

Par radical polyéther, on entend un radical ayant de 2 à 5 atomes de carbone interrompu par au moins deux atomes d'oxygène tels que les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy et méthoxyéthoxyméthoxy.

Par monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Par polyhydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Par aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment du glucose, du galactose ou du mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

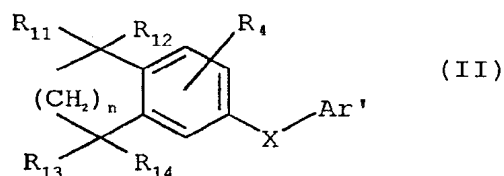
Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptides ou de tripeptides résultant de la combinaison d'acides

aminés.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un alkyle inférieur en C₁-C₆ ou un mono- ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

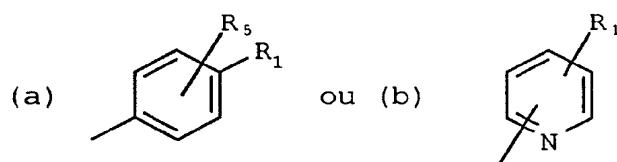
Lorsque R₁, R₄ et/ou R₅ représente un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Selon une première forme de réalisation préférée, les composés selon l'invention répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

Ar' représente un radical de formule :

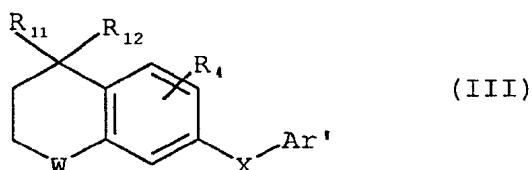


R₁, R₄, R₅ et X étant tels que définis ci-dessus pour la formule (I),

R₁₁, R₁₂, R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents représentent H ou -CH₃, et

n est 1 ou 2.

Selon une deuxième forme préférée, les composés selon l'invention répondent à la formule suivante :



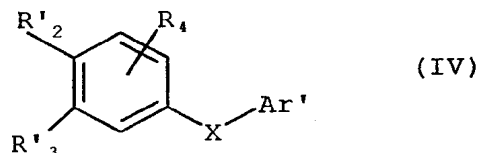
dans laquelle :

W représente O ou S,

R₄, R₁₁, R₁₂, Ar' et X étant tels que définis ci-dessus

dans les formules (I) et (II).

Enfin, selon une troisième forme préférée, les composés selon l'invention répondent à la formule suivante :



5 dans laquelle :

R_4 , Ar' et X sont tels que définis ci-dessus dans les formules (I) à (III), et

10 l'un au moins des radicaux R'_2 et/ou R'_3 représente un radical cycloalkyle mono- ou polycyclique en C_5-C_{10} , l'autre représentant l'une des significations données pour R_2 ou R_3 .

Parmi les composés des formules (I) à (IV) ci-dessus selon la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoate de méthyle,
- 15 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfonyléthynyl)benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yloxyéthynyl)-benzoate de méthyle,
- 20 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yloxyéthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 25 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfonyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 30 naphtalèn-2-ylsulfonyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfinyléthynyl)-benzoate de méthyle,

- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 5 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 10 - 6-(4-méthoxyméthoxy-phényléthynylsélanyl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène,
- 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle,
- 15 - acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique,
- N-(4-hydroxy-phényl)-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzamide,
- 5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle,
- 20 - 2-(4-chloro-phénylsélanyléthynyl)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène,
- 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 25 - acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 30 - 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle,

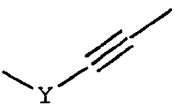
- acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique,
- N-(4-hydroxy-phényl)-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide,
- 5 - N-butyl-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide,
- morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridin-3-yl]-méthanone,
- 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle,
- 10 - acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylique,
- [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-méthanol,
- 15 - 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfonyl)-benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfinyl)-benzoate de méthyle,
- 20 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoïque,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfonyl)-benzoïque,
- 25 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfinyl)-benzoïque,
- 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phénol,
- 4-(4-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 30 - 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,

- acide 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- acide 4-(4-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 5 - 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- acide 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-
- 10 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- acide 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(3-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 15 - acide 4-(3-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-carbaldéhyde,
- 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-
- 20 benzoate de méthyle,
- acide 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 25 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-8-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-ylsélanyléthynyl]-benzoate de méthyle,
- acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-
- 30 ylsélanyléthynyl]-benzoïque,
- 4-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl]-1-ylsélanyléthynyl]-benzoate de méthyle, et

- acide 4-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl]-1-ylsélanyléthynyl]-benzoïque.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I) ci-dessus selon les schémas réactionnels donnés aux Tableaux A et B.

En se référant au Tableau A, les composés de formule (I),

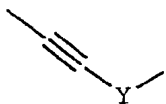
dans lesquels X représente le radical divalent , à savoir les composés de formule (Ia), peuvent être obtenus selon deux voies de synthèse différentes selon que Y = oxygène ou Y ≠ oxygène.

Lorsque X = oxygène, le produit de départ est le composé de formule (1) qui en présence d'une base telle que l'hydruure de potassium ou de sodium, est ensuite couplé avec du trichloroéthylène. Le produit dichloroéthylénique obtenu de formule (2) est ensuite soumis à l'action d'une base lithiée telle que le butyllithium dans un solvant tel que le THF pour conduire au composé acétylénique de formule (3). Ce dernier est alors couplé avec un halogénure d'aryle ou un halogénure d'hétéroaryle de préférence un dérivé iodé, en présence d'un catalyseur au palladium pour conduire aux composés de formule (IIa) avec Y = oxygène.

Lorsque Y ≠ oxygène, on prépare tout d'abord l'acétylure de lithium de formule (5) à partir du composé acétylénique aromatique ou hétéroaromatique (4), en présence d'un dérivé lithié tel que le butyllithium dans un solvant tel le THF. A partir de l'acétylure de lithium (5) qui n'est pas isolé, on réalise un couplage avec le composé de formule (6) dans un solvant tel que le THF et l'on obtient les composés de formule (Ia) avec Y ≠ oxygène.

A partir de ces derniers composés de formule (Ia) dans lesquels Y = S ou Se, il est possible d'accéder aux dérivés oxydés par oxydation à l'aide d'un agent oxydant tel que l'acide méta-chloroperbenzoïque (AmCPB) ou le periodate de sodium.

En se référant maintenant au Tableau B, les composés de formule (I) dans lesquels X représente un radical divalent



, à savoir les composés de formule (Ic), peuvent être également obtenus selon deux voies de synthèse différentes selon que Y = oxygène ou Y ≠ oxygène.

Lorsque Y = oxygène, le produit de départ est un composé
5 aromatique ou hétéroaromatique de formule (7), qui en présence d'une base telle que l'hydrure de potassium ou de sodium dans un solvant tel que le THF est ensuite couplé avec le trichloroéthylène. Le produit obtenu dichloroéthylénique (8) est ensuite soumis à l'action d'une base lithiée telle que le butyllithium dans le
10 THF pour conduire au composé oxoacétylénique de formule (9). Ce dernier est alors couplé avec un halogénure d'aryle (10), de préférence un dérivé iodé, en présence d'un catalyseur au palladium pour conduire aux composés de formule (Ic) avec Y = oxygène.

Lorsque Y ≠ oxygène, le produit de départ est un composé
15 acétylénique aromatique de formule (11) qui est transformé en dérivé lithié en présence de butyllithium par exemple dans un solvant tel que le THF. Le dérivé lithié acétylénique (12) qui n'est pas isolé, est alors couplé avec un composé aromatique ou hétéroaromatique de formule (13), la réaction de couplage étant effectuée
20 dans un solvant tel que le THF. On obtient ainsi par cette voie de synthèse les composés de formule (Ic) avec Y ≠ oxygène.

A partir de ces derniers composés de formule (Ic) dans lesquels Y = S ou Se, il est également possible d'obtenir les dérivés oxydés par oxydation à l'aide d'un agent oxydant tel que
25 l'acide métachloroperbenzoïque (AmCPB) ou le periodate de sodium.

Lorsque dans les composés selon l'invention le radical R₁ représente -COOH, ceux-ci sont préparés en protégeant la fonction acide carboxylique par un groupe protecteur du type alkyle.

Par saponification de la fonction ester en présence d'une
30 base telle que l'hydroxyde de sodium ou de lithium dans un solvant alcoolique ou dans le THF, on obtient alors les acides libres correspondants.

Lorsque R_1 est $-OH$, les composés peuvent être obtenus à partir de l'acide correspondant par réduction en présence d'hydrure tel que l'hydrure de bore.

Lorsque R_1 est $-CH=O$, les composés peuvent être obtenus par oxydation des alcools correspondants à l'aide d'oxyde de manganèse ou de dichromate de pyridinium.

Lorsque R_1 est $-CON \begin{matrix} \nearrow r' \\ \searrow r'' \end{matrix}$ les composés peuvent être obtenus par transformation de l'acide correspondant en chlorure d'acide par exemple avec du chlorure de thionyle puis réaction avec l'ammoniaque ou une amine appropriée.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Les composés de formule générale (I) présentent une activité agoniste ou antagoniste vis-à-vis de l'expression d'un ou plusieurs marqueurs biologiques dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de la souris (Skin Pharmacol. 3, p. 256-267, 1990) et/ou sur la différenciation des kératinocytes humains in vitro (Skin Pharmacol. 3 p. 70-85, 1990). Ces tests susmentionnés montrent les activités des composés dans les domaines de la différenciation et de la prolifération. Les activités peuvent aussi être mesurées dans des tests de trans-activation cellulaire à l'aide de récepteurs recombinants RARs selon la méthode B.A. Bernard et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, vol. 186, 977-983, 1992.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines des traitements suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kérati-

nisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

5 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le
10 rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée telle que l'eczéma, ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou
15 épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et
20 spinocellulaires,

 5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

 6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

25 7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

 8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie
30 épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,

 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée
35 tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

11) pour traiter ou prévenir des états cancéreux ou précancéreux,

12) pour traiter les affections inflammatoires telles que l'arthrite,

5 13) pour traiter toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

14) pour prévenir ou traiter l'alopécie,

15) pour traiter les affections dermatologiques ou générales à composante immunologique, et

10 16) pour traiter les affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type
15 rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -cétoacides ou leurs dérivés ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la
20 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase ou SOD, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -cétoacides ou leurs dérivés, on entend par exemple l'acide lactique, l'acide malique, l'acide citrique, l'acide glycolique, l'acide
25 mandélique, l'acide tartrique, l'acide glycérique ou l'acide ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I)
30 telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

Les compositions pharmaceutiques sont destinées notamment au traitement des affections susmentionnées, et sont caractérisées

par le fait qu'elles contiennent un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

5 L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions,
10 de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/kg en
15 poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base des composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se
20 présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant
25 une libération contrôlée du principe actif. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent
30 au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent
35 également une application dans le domaine cosmétique, en particu-

lier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photoinduit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques tous ces derniers composés étant tels que définis ci-dessus.

La présente invention a donc également pour objet une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, ladite composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions pharmaceutiques et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs et notamment : des agents mouillants, des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféique ou l'acide kojique ; des émoullissants ; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone et ses dérivés ou bien encore l'urée ; des agents antiséborrhéiques ou

antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle ; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamysine et ses esters, les tétracyclines ; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphénylimidazolidine 2,4-dione) ; des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène ; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés ; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations pharmaceutiques et cosmétiques à base de ces composés.

EXEMPLES

EXEMPLE 1 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoate de méthyle

5

(a) *4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle*

Dans un tricol, on introduit 21,5 g (0,1 mole) de 4-bromobenzoate de méthyle, 300 ml de triéthylamine et un mélange de 200 mg d'acétate de palladium et de 400 mg de triphénylphosphine. On ajoute ensuite 20 g (0,204 mole) de triméthylsilylacétylène, puis chauffe progressivement à 90°C durant 1 heure et laisse à cette température pendant 5 heures. On refroidit alors le milieu réactionnel, filtre le sel et évapore. On reprend le résidu avec 200 ml d'acide chlorhydrique (5 %) et 400 ml d'éther éthylique. On décante la phase étherée, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, par élution avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 23 g (100 %) du dérivé attendu sous forme d'une huile incolore.

20

(b) *4-éthynylbenzoate de méthyle*

Dans un tricol, on introduit 38,33 g (226 mmoles) du produit précédemment obtenu dans 300 ml de méthanol. On ajoute ensuite 125 g de carbonate de potassium et le milieu est agité durant 48 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, par élution avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on reprend le résidu dans l'heptane, et recueille, après filtration, 32 g (100 %) du dérivé attendu sous forme d'un solide jaune paille.

25

30

(c) *4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoate de méthyle*

35

Une solution de butyllithium 2,5 M dans l'hexane (20 mmoles, 8,1 ml) est ajoutée à une solution de 4-éthynylbenzoate de mé-

thyle (3 g, 18,7 mmoles) dans le THF (300 ml) à -78°C. La température est maintenue 45 minutes, puis remontée à -40°C. On ajoute alors à cette température une solution de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disulfure (J. Med. Chem. **1995**, *38*, 3171) (16,5 g, 37,4 mmoles) dans du THF (60 ml). Le mélange réactionnel est ensuite agité 1 heure à 0°C, puis versé sur un mélange d'éther éthylique et d'une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Après chromatographie sur colonne de silice à l'aide d'un mélange d'heptane-chlorure de méthylène (60/40) on obtient, après évaporation, 1,9 g d'un solide blanc (27 %).

^1H (CDCl_3) : 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,92 (3H, s), 7,25 à 7,31 (2H Ar, m), 7,42 (1H Ar, d, $J=2\text{Hz}$), 7,50 (1H Ar, d, $J=7,5\text{Hz}$), 8,00 (1H Ar, d, $J=7,5\text{Hz}$).

^{13}C (CDCl_3) : 32,25 (CH_3), 34,60 (C), 35,02 (C), 35,36 (CH_2), 52,68 (OCH_3), 81,26 (C), 96,96 (C), 124,82 (CH Ar), 125,56 (CH Ar), 128,29 (C Ar), 128,37 (CH Ar), 128,85 (C Ar), 129,88 (C Ar), 130,04 (2 CH Ar), 131,29 (2 CH Ar), 144,66 (C Ar), 146,88 (C Ar), 166,95 (COO).

EXEMPLE 2 : acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-ylsulfanyléthynyl)benzoïque

Une solution de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-ylsulfanyléthynyl) benzoate de méthyle (590 mg, 1,6 mmoles) et d'hydroxyde de lithium (383 mg, 9,3 mmoles) dans du THF est chauffée à reflux 24 heures. Le mélange réactionnel est versé sur un mélange Et_2O /eau, acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré, et extrait une fois à l'éther éthylique. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est cristallisé dans l'heptane et l'on ob-

tient 440 mg (77 %) d'un solide blanc. PF (point de fusion) = 193,5°C.

RMN δ ppm :

^1H (CDCl_3) : 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 7,29 à 7,32 (2H Ar, m), 7,42 (1H Ar, d, $J=2\text{Hz}$), 7,53 (1H Ar, d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,08 (1H Ar, d, $J=8,5\text{Hz}$).

^{13}C (CDCl_3) : 31,44 (CH_3), 33,80 (C), 34,22 (C), 34,54 (CH_2), 81,30 (C), 100,01 (C), 124,06 (CH Ar), 124,81 (CH Ar), 127,59 (CH Ar), 127,94 (C Ar), 128,46 (C Ar), 129,87 (2 CH Ar), 130,49 (2 CH Ar), 143,93 (C Ar), 146,12 (C Ar), 171,06 (COO).

EXEMPLE 3 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-ylsulfonyléthynyl)benzoate de méthyle

Une solution d'acide méta perbenzoïque (700 mg) dans du CHCl_3 (12 ml) est additionnée goutte à goutte, à 0°C sur une solution du produit de l'exemple 1 (500 mg, 1,3 mmol) dans 6 ml de CHCl_3 . Après 1 heure d'agitation, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange heptane-chlorure de méthylène (30/70) on obtient 280 mg d'un solide blanc (52 %).

^1H (CDCl_3) : 1,32 (6H, s), 1,34 (6H, s), 1,73 (4H, s), 3,93 (3H, s), 7,51 (2H Ar, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,60 (2H Ar, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,78 (1H Ar, dd, $J_1=8,5\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$), 7,98 à 8,05 (3H Ar, m).

^{13}C (CDCl_3) : 31,63 (CH_3), 31,73 (CH_3), 34,58 (CH_2), 34,64 (CH_2), 34,85 (C), 34,98 (C), 52,52 (CH_3), 87,77 (C), 90,99 (C), 122,61 (C Ar), 124,35 (CH Ar), 125,99 (CH Ar), 128,04 (CH Ar), 129,68 (CH Ar), 132,44 (C Ar), 132,69 (CH Ar), 138,37 (C Ar), 146,89 (C Ar), 152,50 (C Ar), 165,83 (COO).

EXEMPLE 4 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

(a) *5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalèn-2-disélenide*

5 Une solution de tert-butyllithium 1,7 M dans du pentane (37,4 mmol, 22 ml) est additionnée à une solution de 2-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène (4,22 g, 15,8 mmol) dans le THF (100 ml) à -78°C en 10 min. Le mélange est agité à 0°C 30 min. Le sélénium (1,33 g, 16,8 mmol) est additionné en 2 fois. Le mélange est agité à 0°C 15 min, puis à température ambiante 30 min. Une solution d'HCl 1N (40 ml) est additionnée, puis le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à 15 l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. 10 ml d'éthanol et 50 mg de soude sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes, puis est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est filtré sur silice (élution heptane) puis cristallisé dans un 20 mélange éthanol / éther. On obtient après filtration 2,9 g (69 %) d'un solide orange.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,65 (4H, s), 7,20 (1H Ar, d, J=8,25 Hz), 7,38 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J=8,25 Hz), 7,51 (1H Ar, d, J=1,9 Hz).

25

(b) *4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle*

Du brome (0,15 ml, 2,9 mmol), est additionné à une solution de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalèn-2-disélenide 30 (1,5 g, 2,8 mmol) dans du THF (3 ml). Le mélange est agité à température ambiante 2 h, puis le solvant est éliminé. De l'iodure de cuivre (2,15 g, 11,3 mmol), du 4-éthynyl-benzoate de méthyle (810 mg, 5 mmol) obtenu selon l'Exemple 1(b), et du DMF (15 ml), sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité 35 à température ambiante 3 h puis il est traité par de

l'éther éthylique et une solution d'ammoniaque. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le résidu est recristallisé dans de l'heptane et l'on obtient après filtration 1,8 g (75 %) d'une poudre blanche. PF=90-1°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,92 (3H, s), 7,29 (1H Ar, d, J=8,3 Hz), 7,36 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J=8,3 Hz), 7,48 à 7,53 (3H Ar, m), 7,98 (2H Ar, d, J=8,5Hz).

EXEMPLE 5 : Acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

De l'hydroxyde de lithium (440 mg), est additionné à une solution de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle (740 mg, 1,74 mmol) obtenu à l'exemple 4, dans 15 ml de THF et 2 ml d'un mélange eau / méthanol (1/1). Le milieu réactionnel est chauffé 8 h à reflux. Il est ensuite versé sur un mélange éther éthylique / eau, acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'éther éthylique. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le résidu est recristallisé dans de l'heptane. Après filtration, on obtient 615 mg (86 %) d'une poudre blanche. PF=182°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 7,29 (1H Ar, d, J=8,3 Hz), 7,36 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J=8,3 Hz), 7,52 à 7,55 (3H Ar, m), 8,07 (2H Ar, d, J=8,5Hz).

EXEMPLE 6 : 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

(a) *4-triméthylsilanyléthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle*

5 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 4,00 g (14,4 mmol) de 4-iodo-2-hydroxy-benzoate de méthyle, on obtient 3,07 g (86%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,06 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 6,76 (dd, 1H, J =
10 8,2 / 1,5 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 10,53 (s, 1H).

(b) *4-éthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle*

On mélange dans un tricol de 500 ml, 3,07 g (12,4 mmol) de 4-triméthylsilanyléthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle avec 50
15 ml de THF, et on ajoute, goutte à goutte, 13,7 ml d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1 M / THF). Le milieu réactionnel est agité 1h à température ambiante puis est versé dans l'eau et extrait à l'éther éthylique. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium
20 et concentrée.

On obtient 2,48 g (100%) d'une poudre beige. PF= 62°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,21 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H, J =
8,2 / 1,5 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,2
25 Hz), 10,76 (s, 1H).

(c) *2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle*

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,5 g
30 (2,8 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalèn-2-disélénide dans 2 ml de THF, avec du brome (0,15 ml, 2,9 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (2,15 g ; 11,3 mmol), du 4-éthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle (890 mg ; 5 mmol) dans 10 ml de DMF. Après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 10 - Heptane 90), on obtient 2,15 g
35

(97%) du dérivé ester attendu sous forme de solide jaune. PF=70°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28(d,12H) ; 1,69(s,4H) ; 3,95(s,3H) ; 6,94(dd,1H) ; 7,04(d,1H) ; 7,26 à 7,37(m,2H) ; 7,51(d,1H) ; 7,77(d,1H) ; 10,77(s,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 31,8 ; 4*CH₃/ 34,2 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,9 ; 2*CH₂/ 52,4 ; CH₃/ 75,1 ; Cq/ 101,6 ; Cq/ 111,9 ; Cq/ 119,7 ; CH/ 121,9 ; CH/ 124,5 ; Cq/ 127,0 ; CH/ 127,8 ; CH/ 128,1 ; CH/ 129,9 ; CH/ 130,4 ; Cq/ 144,7 ; C/ 146,7 ; Cq/ 161,2 ; Cq/ 170,1 ; Cq.

EXEMPLE 7 : Acide 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

Une solution de 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle (1,2 g ; 2,72 mmol) obtenu à l'exemple 6(c) et de la soude (1,5 g ; 37,5 mmol) dans 20 ml de THF est chauffée 24h à reflux. Le mélange réactionnel est, ensuite, versé sur un mélange acétate d'éthyle / eau, acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré, et extrait une fois à l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On obtient 1 g (86%) d'un solide jaune. PF=170°C.

RMN ¹H(DMSO) : 1,28(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 6,95(d,1H) ; 7,03(s,1H) ; 7,25 à 7,37(m,2H) ; 7,51(s,1H) ; 7.83(d,1H).

RMN ¹³C (DMSO) : 31,8 ; 4*CH₃/ 34,2 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,9 ; 2*CH₂/ 76,0 ; Cq/ 101,5 ; Cq/ 119,7 ; CH/ 122,1 ; CH/ 124,4 ; Cq/ 127,1 ; CH/ 127,9 ; CH/ 128,2 ; CH/ 130,9 ; CH/ 131,4 ; Cq/ 144,7 ; Cq/ 146,7 ; Cq/ 161,6 ; Cq/ 174,2 ; Cq.

EXEMPLE 8 : 6-(4-méthoxyméthoxy-phényléthynylsélanyl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène

(a) *1-iodo-4-méthoxyméthoxy-benzène*

5 A une suspension d'hydruure de sodium 75% (872 mg ; 27,25 mmol) dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 5 g (22,7 mmol) de 4-iodo-phénol. Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante puis, 2,59 ml (34,1 mmol) de chlorure de méthoxyméthyle sont additionnés. La solution est agitée 2h puis le milieu est versé dans un mélange acétate d'éthyle / eau. Après
10 décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On obtient 5,74 g (96 %) d'une huile incolore.

15 RMN ¹H(CDCl₃) : 3,45(s,3H) ; 5,13(s,2H) ; 6,80(d, 2H) ; 7,55(d,2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : 56,0 ; CH₃/ 84,3 ; Cq/ 94,3 ; CH₂/ 118,4 ; 2*CH/ 138,2 ; 2*CH/ 157,0 ; Cq

20 (b) *1-triméthylsilyléthynyl-4-méthoxyméthoxy-benzène*

Dans un tricol, on introduit 5,74 g (21,7 mmol) de 1-iodo-4-méthoxyméthoxy-benzène, 100 ml de triéthylamine et un mélange de 1,53 g (2,18 mmol) de dichloro-bis-(triphénylphosphine)-palladium et de 831 mg (4,37 mmol) d'iodure de cuivre. On
25 ajoute, ensuite, 6,14 ml (43,5 mmol) de triméthylsilylacétylène et le milieu est agité 48h à température ambiante. Il est, alors, versé dans un mélange eau / acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois à l'eau et, après décantation, elle est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

30

(c) *1-éthynyl-4-méthoxyméthoxy-benzène*

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction du produit obtenu selon l'exemple 8(b) dans 50 ml de méthanol et avec du carbonate de potassium pendant 15h à température ambiante et
35 après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 -

heptane 80), on obtient 840 mg (24%) du produit attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,00(s,1H) ; 3,46(s,3H) ; 5,17(s,2H) ; 6,97(d,2H) ; 7,42(d,2H).

5 RMN ^{13}C (CDCl_3) : 56,1 ; CH_3 / 76,1 ; Cq/ 83,5 ; CH/ 94,2 ; CH_2 / 115,4 ; Cq/ 116,1 ; CH/ 133,6 ; CH/ 157,6 ; Cq.

(d) 6-(4-méthoxyméthoxy-phényléthynylsélanyl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène

10 De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,3 g (2,44 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disélenide dans 2 ml de THF, avec du brome (0,13 ml, 2,5 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,86 g ; 9,8 mmol), du 1-éthynyl-4-méthoxyméthoxy-benzène (713 mg ; 4,4 mmol) dans 10 ml de DMF. Après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - Heptane 80), on obtient 1,7 g (90%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

15 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,27(m,12H) ; 1,67(s,4H) ; 3,47(s,3H) ; 5,18(s,2H) ; 6,98(dd,2H) ; 7,01 à 7,51(m,5H).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3) : 31,8 ; 4* CH_3 / 34,1 ; Cq/ 34,5 ; Cq/ 34,9 ; 2* CH_2 / 56,1 ; CH_3 / 68,3 ; Cq/ 77,5 ; Cq/ 102,0 ; Cq/ 116,1 ; 2*CH/ 116,7 ; Cq/ 125,3 ; Cq/ 133,3 ; 2*CH/ 144,2 ; Cq/ 146,5 ; Cq/ 157,4 ; Cq.

25 **EXEMPLE 9 :** Acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique

(a) 6-triméthylsilyléthynyl-pyridine-3-carboxylate d'éthyle

30 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 4 g (14,4 mmol) de 6-iodo-pyridine-3-carboxylate de méthyle, on obtient 3,29 g (92%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre beige. PF= 55°C.

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,10 (s, 9H), 1,22 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 4,23 (q, 3H, J = 7,1 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,1 / 2,1 Hz), 8,97 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

(b) 6-éthynyl-nicotinate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 6(b), à partir de 3,29 g (13,3 mmol) de 6-triméthylsilyléthynyl-nicotinate d'éthyle, on obtient 1,00 g (43%) du composé attendu, sous forme de paillettes beiges. PF=35°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,33 (s, 1H), 4,42 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 8,1 / 2,1 Hz), 9,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

(c) 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,84 g (3,4 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalèn-2-disélenide dans 2 ml de THF, avec du brome (0,18 ml, 3,49 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (2,64 g ; 13,9 mmol), du 6-éthynyl-nicotinate d'éthyle (1g ; 5,7 mmol) dans 10 ml de DMF. On obtient 1,95 g (78%) du dérivé attendu sous forme d'une huile brune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 à 1,30(m,12H) ; 1,40(t,3H) ; 1,69(s,4H) ; 4,41(q,2H) ; 7,12 à 7,59(m,4H) ; 8,24(dd,1H) ; 9,16(d,1H).

(d) Acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 600 mg (1,36 mmol) de 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle dans 30 ml de THF et avec 1 g de soude, on obtient, après trituration dans l'heptane, 200 mg (36%) du composé attendu sous forme d'un solide jaune. PF=128°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,30(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 7,26 à 7,52(m,5H) ; 8,32(d,1H) ; 9,26(s,1H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : 31,8 ; 4*CH₃/ 34,2 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,8 ; CH₂/ 34,9 ; CH₂/ 78,6 ; Cq/ 101,4 ; Cq/ 123,6 ; Cq/ 123,8 ; Cq/ 125,8 ; CH/ 127,8 ; CH/ 128,4 ; CH/ 128,5 ; CH/ 137,9 ;

CH/ 145,1 ; Cq/ 146,8 ; Cq/ 147,0 ; Cq/ 151,5 ; CH/ 169,0 ;
Cq.

EXEMPLE 10 : N-(4-hydroxy-phényl)-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzamide

Une solution de 250 mg (0,63 mmol) de l'acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque obtenu à l'exemple 5, de 169 mg (1,25 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, de 240 mg (1,25 mmol) de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) et de 82 mg (0,75 mmol) de 4-aminophénol dans 20 ml de THF, est agitée à température ambiante pendant 15h. On ajoute, alors, de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Après agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont, alors, réunies et lavées avec de l'eau et séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80). On obtient 200 mg (65 %) d'un solide blanc. PF=202°C.

RMN ¹H (DMSO) : 1,23 (s, 6H) ; 1,25 (s, 6H) ; 1,64 (s, 4H) ; 6,72 à 6,76 (d, 2H) ; 7,39 (c, 1H) ; 7,51 à 7,55 (d, 2H) ; 7,59 à 7,61 (d, 2H) ; 7,64 à 7,67 (d, 2H) ; 7,95 à 7,98 (d, 2H) ; 9,28 (s, 1H) ; 10,10 (s, 1H).

EXEMPLE 11 : 5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle

(a) 5-triméthylsilyléthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 7 g (26,6 mmol) de 5-iodo-pyridine-2-carboxylate de méthyle, on obtient 4,25 g (68%) du composé attendu sous forme d'une poudre orangée. PF= 45°C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,28 (s, 9H), 4,01 (s, 3H), 7,87 (dd, 1H, $J = 8,1 / 2,0$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,77 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz).

5 (b) 5-éthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 6(b), à partir de 2,25 g (9,6 mmol) de 5-triméthylsilyléthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle, on obtient 380 mg (24%) du composé attendu sous forme d'une poudre jaune. PF= 40-5°C.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,40 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 7,93 (dd, 1H, $J = 8,1 / 2,0$ Hz), 8,12 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,83 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz).

15 (c) 5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 918 mg (1,73 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalèn-2-disélenide dans 2 ml de THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,62 g ; 8,5 mmol), du 5-éthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle (500 mg ; 3,1 mmol) dans 10 ml de DMF. Après trituration dans l'heptane, on obtient 420 mg (32%) du dérivé attendu sous forme d'un solide jaune. PF= 75°C.

25 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,28 à 1,29(d,12H) ; 1,69(s,4H) ; 4,02(s,3H) ; 7,27 à 7,37(m,2H) ; 7,54(d,1H) ; 7,84(dd,1H) ; 8,11(d,1H) ; 8,77(s,1H).

30 RMN ^{13}C (CDCl_3) : 31,7 ; 4*CH₃/ 34,2 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,8 ; 2*CH₂/ 53,0 ; CH₃/ 79,2 ; Cq/ 98,3 ; Cq/ 123,9 ; 2*Cq/ 124,5 ; CH/ 127,4 ; CH/ 128,2 ; CH/ 128,3 ; CH/ 138,7 ; CH/ 145,1 ; Cq/ 145,8 ; Cq/ 146,9 ; Cq/ 151,6 ; CH/ 165,2 ; Cq.

EXEMPLE 12 : 2-(4-chloro-phénylsélanylethynyl)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 2 g
5 (5,25 mmol) de bis-(4-chlorophényl)-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,266 ml, 5,15 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (4,11 g ; 21,6 mmol), du 6-éthynyl-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène (2,18 g (10 mmol) (décrit dans la demande EP 0 661 258 A1) dans 20 ml de DMF, et
10 après purification sur colonne de silice (heptane), on obtient 1,85 g (45%) du dérivé attendu sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.28(s,12H) ; 1.68(s,4H) ; 7.26 à 7.30(m,4H) ; 7.46 à 7.52(m,3H).

EXEMPLE 13 : 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanylethynyl)-benzoate de méthyle

(a) 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphtalène-2-disélenide

De manière analogue à l'exemple 4(a), par réaction de 4,4 g
20 (15,8 mmol) de 2-bromo-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphtalène), avec 22 ml de tert-butyllithium et du sélénium (1,33 g, 16,8 mmol) dans 100 ml de THF, on obtient 3,26 g (74%) du dérivé sélénié attendu sous forme d'un solide jaune.
25 (PF=126°C).

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,14 (6H, s), 1,23 (6H, s), 1,61 (4H, s), 2,35 (3H, s), 7,05 (1H Ar, s), 7,55 (1H Ar, s).

(b) 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanylethynyl)-benzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,5 g
(2,75 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphtalèn-2-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,15 ml, 2,9 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (2,1 g ; 11,05
35 mmol), du 4-éthynylbenzoate de méthyle (790 mg ; 4,94 mmol) dans 20 ml de DMF, et après trituration dans l'heptane, on ob-

tient 1,57 g (70%) du dérivé attendu sous forme d'un solide blanc. PF=104°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,29(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 2,36(s,3H) ; 3,91(s,3H) ; 7,12(s,1H) ; 7,50(d,2H) ; 7,73(s,1H) ; 8,00(d,2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 21,4 ; CH₃/ 32,3 ; 2*CH₃/ 32,4 ; 2*CH₃/ 34,5 ; Cq/ 34,8 ; Cq/ 35,5 ; 2*CH₂/ 52,7 ; CH₃/ 75,0 ; Cq/ 102,2 ; Cq/ 125,9 ; Cq/ 128,5 ; Cq/ 129,1 ; 2*CH/ 129,8 ; Cq/ 130,1 ; 2*CH/ 131,5 ; 2*CH/ 134,9 ; Cq/ 144,7 ; Cq/ 145,3 ; Cq/ 167,0 ; Cq.

EXEMPLE 14 : Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 1,35 g (3,07 mmol) de 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle dans 20 ml de THF et avec 3 g de soude, on obtient, après trituration dans l'heptane, 1,05 g (80%) du composé attendu sous forme d'un solide blanc. PF=240°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,30(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 2,35(s,3H) ; 7,13(s,1H) ; 7,50(d,2H) ; 7,71(s,1H) ; 8,00(d,2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,5 ; CH₃/ 31,5 ; 4*CH₃/ 33,6 ; Cq/ 33,9 ; Cq / 34,6 ; 2*CH₂/ 73,6 ; Cq/ 101,6 ; Cq/ 125,0 ; Cq/ 127,1 ; Cq/ 127,9 ; CH/ 128,3 ; CH/ 129,4 ; 2*CH/ 130,5 ; 2*CH/ 133,8 ; Cq/ 143,9 ; 2*Cq/ 144,5 ; Cq/ 167,5 ; Cq.

EXEMPLE 15 : 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1 g (1,78 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphtalèn-2-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,36 g ; 7,15 mmol), du 4-éthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle (566 mg ;

3,2 mmol) obtenu selon l'exemple 6(b) dans 10 ml de DMF, et après trituration dans l'heptane, on obtient 715 mg (49%) du dérivé attendu sous forme d'un solide marron. PF=102°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,20(s,6H) ; 1,23(s,6H) ; 1,60(s,4H) ;
 2,28(s,3H) ; 3,87(s,3H) ; 6,87(dd,1H) ; 6,97(d,1H) ;
 7,04(s,1H) ; 7,64(s,1H) ; 7,71(d,1H) ; 10,70(s,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,7 ; CH₃/ 31,7 ; 4*CH₃/ 33,8 ; Cq/ 34,1 ;
 Cq/ 34,8 ; 2*CH₂/ 74,9 ; Cq/ 101,4 ; Cq/ 111,7 ; Cq/ 119,4 ;
 CH/ 121,6 ; CH/ 125,1 ; Cq/ 128,4 ; 2*CH/ 129,7 ; CH/ 130,3 ;
 Cq/ 134,2 ; Cq/ 144,1 ; Cq/ 144,7 ; Cq/ 161,1 ; Cq/ 169,9 ;
 Cq.

EXEMPLE 16 : Acide 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 500 mg (1,1 mmol) de 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle dans 20 ml de THF et avec 500 mg de soude, on obtient 464 mg (99%) du composé attendu sous forme d'un solide marron. PF= 248°C.

RMN ¹H (CDCl₃+DMSO) : 0,89(s,6H) ; 0,92(s,6H) ; 1,30(s,4H) ;
 1,96(s,3H) ; 6,55(dd,1H) ; 6,60(s,1H) ; 7,31(s,1H) ;
 7,43(d,1H) ; 10,96(sb,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃+DMSO) : 20,6 ; CH₃/ 31,6 ; 4*CH₃/ 34,0 ; Cq/
 34,6 ; Cq/ 34,7 ; 2*CH₂/ 74,1 ; Cq/ 101,6 ; Cq/ 112,5 ; Cq/
 118,9 ; CH/ 121,3 ; CH/ 125,0 ; Cq/ 128,0 ; CH/ 128,3 ; CH/
 129,6 ; Cq/ 130,4 ; CH/ 133,9 ; Cq/ 144,0 ; Cq/ 144,5 ; Cq/
 161,4 ; Cq/ 171,9 ; Cq.

EXEMPLE 17 : 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1 g (1,78 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalèn-2-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,092 ml,

1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,36 g ; 7,15 mmol), du 6-éthynyl-nicotinate d'éthyle (463 mg ; 2,64 mmol) dans 10 ml de DMF, on obtient 1,06 g (88%) du dérivé attendu sous forme d'un solide marron. PF=95°C.

5 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,20(s,6H) ; 1,24(s,6H) ; 1,34(t,3H) ; 1,61(s,3H) ; 4,33(q,2H) ; 7,07(s,1H) ; 7,38(d,1H) ; 7,67(s,1H) ; 8,17(dd,1H) ; 9,08(d,1H).

10 RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,9 ; CH₃/ 20,9 ; CH₃/ 31,5 ; 4*CH₃/ 33,7 ; Cq/ 34,0 ; Cq/ 34,6 ; 2*CH₂/ 61,2 ; CH₂/ 77,2 ; Cq/ 101,2 ; Cq/ 124,2 ; Cq/ 124,3 ; Cq/ 125,2 ; CH/ 128,4 ; CH/ 129,4 ; CH/ 134,8 ; Cq/ 136,8 ; Cq/ 144,0 ; Cq/ 145,1 ; Cq/ 146,3 ; Cq/ 150,8 ; CH/ 164,5 ; Cq.

15 **EXEMPLE 18 : Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique**

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 800 mg (1,73 mmol) de 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle dans 20 ml de THF et avec 800 mg de soude, on obtient, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle), 135 mg (19%) du composé attendu sous forme d'un solide jaune. PF=185°C.

20 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27(s,6H) ; 1,31(s,6H) ; 1,68(s,4H) ; 2,40(s,3H) ; 7,15(s,1H) ; 7,26(s,1H) ; 7,49(d,1H) ; 7,74(s,1H) ; 8,32(d,1H) ; 9,25(s,1H).

25 RMN ¹³C (CDCl₃) : 21,7 ; CH₃/ 32,2 ; 4*CH₃/ 34,5 ; Cq/ 34,7 ; Cq/ 35,3 ; 2*CH₂/ 78,9 ; Cq/ 101,7 ; Cq/ 124,0 ; Cq/ 124,9 ; Cq/ 126,1 ; CH/ 129,1 ; CH/ 130,2 ; CH/ 135,6 ; Cq/ 138,2 ; CH/ 144,8 ; Cq/ 145,9 ; Cq/ 147,6 ; Cq/ 152,0 ; CH/ 169,5 ; Cq.

EXEMPLE 19 : N-(4-hydroxy-phényl)-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide

5 De manière analogue à l'exemple 10, par réaction de 300 mg (0,72 mmol) de l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique avec 194 mg (1,45 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 300 mg (1,45 mmol) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et 95 mg (0,87 mmol) de 4-aminophénol dans 20 ml de THF. Après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), on obtient 20 mg (6%) d'un solide jaune. PF= 172°C.

10 RMN ¹H (DMSO) : 1,17 à 1,19(m,12H) ; 1,56(s,4H) ; 2,27(s,3H) ; 6,68(d,2H) ; 7,21(s,1H) ; 7,46(d,2H) ; 7,58(d,1H) ; 7,64(s,1H) ; 8,22(dd,1H) ; 8,99(s,1H) 9,30(s,1H) ; 10,2(s,1H).

15 RMN ¹³C (DMSO) : 31,6 ; 4*CH3/ 33,5 ; CH2/ 33,8 ; CH2/ 34,0 ; Cq/ 34,5,Cq/ 47,6 ; CH3/ 74,9 ; Cq/ 102,0 ; Cq/ 115,2 ; 2*CH/ 122,3 ; 2*CH/ 124,4 ; Cq/ 125,9 ; CH/ 128,7 ; CH/ 128,9 ; CH/ 130,4 ; Cq/ 134,8 ; Cq/ 136,1 ; CH/ 144,0 ; Cq/ 144,1 ; Cq/ 145,1 ; Cq/ 149,3 ; Cq/ 154,1 ; Cq/ 156,8 ; Cq.

EXEMPLE 20 : N-butyl-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide

25 De manière analogue à l'exemple 10, on fait réagir 300 mg (0,72 mmol) de l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique avec 194 mg (1,45 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 300 mg (1,45 mmol) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et 63,5 mg (0,87 mmol) de butylamine dans 20 ml de THF. Après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), on obtient 60 mg (17%) d'un solide jaune. PF= 172°C.

30 RMN ¹H (CDCl3) : 0,97(t,3H) ; 1,27 à 1,37(m,12H) ; 1,37 à 1,46(m,4H) ; 1,68(s,4H) ; 2,39(s,3H) ; 3,47(q,2H) ;

6,13 (m, 1H) ; 7,14 (s, 1H) ; 7,46 (d, 1H) ; 7,74 (s, 1H) ;
8,07 (dd, 1H) ; 8,87 (s, 1H) .

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,8 ; CH₃/ 20,2 ; CH₂/ 21,2 ; CH₃/ 31,7 ;
4*CH₃/ 34,0 ; Cq/ 34,3 ; Cq/ 35,0 ; 2*CH₂/ 40,0 ; CH₂/ 76,2 ;
5 Cq/ 101,2 ; Cq/ 124,7 ; Cq/ 126,0 ; CH/ 128,7 ; CH/ 129,7 ;
CH/ ; CH/ 35,1 ; Cq/ 135,3 ; CH/ 144,3 ; Cq/ 145,4 ; Cq/
145,5 ; Cq/ ; Cq.

10 **EXEMPLE 21 : Morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-
tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridin-3-
yl]-méthanone**

De manière analogue à l'exemple 10, on fait réagir 300 mg
(0,72 mmol) de l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-
15 tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique avec 194
mg (1,45 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 300 mg (1,45 mmol)
de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et 75,7 mg (0,87 mmol) de mor-
pholine dans 20 ml de THF. Après purification sur colonne de
silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), on obtient 60 mg
20 (17%) d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,32 (m, 12H) ; 1,68 (s, 4H) ; 2,39 (s, 3H) ;
3,81 (sbr, 8H) ; 7,13 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,71 à 7,75 (m, 2H) ;
8,61 (d, 1H) .

RMN ¹³C (CDCl₃) : 21,2 ; CH₃/ 31,8 ; 4*CH₃/ 34,1 ; Cq/ 34,3 ;
25 Cq/ 35,0 ; 2*CH₂/ 66,8 ; 4*CH₂/ 75,5 ; Cq/ 101,1 ; Cq/ 124,7 ;
Cq/ 126,0 ; CH/ 128,7 ; CH/ 129,4 ; Cq/ 129,7 ; CH/ 135,1 ;
Cq/ 135,5 ; CH/ 144,3 ; Cq/ 144,5 ; Cq/ 145,4 ; Cq/ 148,3 ;
CH/ 167,4 ; Cq

30 **EXEMPLE 22 : 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate
de méthyle**

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 945 mg
35 (1,68 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphta-

lèn-2-disélénide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,32 g ; 6,95 mmol), du 5-éthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle (500 mg; 3,1 mmol) dans 10 ml de DMF, après trituration dans l'heptane, on obtient 1 g (73%) du dérivé attendu sous forme d'un solide jaune. PF= 52°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,29(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 2,37(s,3H) ; 4,02(s,3H) ; 7,14(s,1H) ; 7,71(s,1H) ; 7,85(dd,1H) ; 8,02(s,1H) ; 8,11(d,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,7 ; CH₃/ 31,5 ; 2*CH₃/ 31,6 ; 2*CH₃/ 33,7 ; Cq/ 34,0 ; Cq/ 34,6 ; 2*CH₂/ 52,7 ; CH₃/ 78,9 ; Cq/ 98,1 ; Cq/ 123,7 ; Cq/ 124,2 ; CH/ 124,5 ; Cq/ 128,4 ; CH/ 128,5 ; CH/ 134,3 ; Cq/ 138,3 ; CH/ 144,0 ; Cq/ 144,9 ; Cq/ 145,5 ; Cq/ 151,2 ; CH/ 162,2 ; Cq.

EXEMPLE 23 : Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylique

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 800 mg (1,73 mmol) de 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle dans 20 ml de THF et avec 2 g de soude, on obtient, après trituration dans l'heptane, 580 mg (75%) du composé attendu sous forme d'un solide blanc. PF=164°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28(s,6H) ; 1,30(s,6H) ; 1,69(s,4H) ; 2,39(s,3H) ; 7,16(s,1H) ; 7,69(s,1H) ; 7,93(d,1H) ; 8,17(dbr,1H) ; 8,66(sbr,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 21,2 ; CH₃/ 31,8 ; 2*CH₃/ 3,9 ; 2*CH₃/ 34,1 ; Cq/ 34,3 ; Cq/ 34,9 ; 2*CH₂/ 124,6 ; Cq/ 128,8 ; CH/ 129,3 ; CH/ 134,9 ; Cq/ 139,8 ; CH/ 144,4 ; 2*Cq/ 145,5 ; 2*Cq.

EXEMPLE 24 : [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-méthanol

Une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le to-
luène (4 ml, 4 mmol) est additionnée à 0°C, goutte à goutte à
une solution de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl -5,6,7,8-tétrahydro-
naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle obtenu se-
lon l'exemple 4 (750 mg, 1,8 mmol) dans du toluène (20 ml).
La solution est agitée 4h à 0°C, puis traité par une solution
de tartrate double de sodium et potassium filtrée et reprise
dans un mélange d'éther éthylique et d'eau. La phase organi-
que est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et
concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On ob-
tient 418 mg (60 %) d'une huile incolore.
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,26 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,76 (s, 4H),
4,67 (s, 2H), 7,24 à 7,37 (m, 4H), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz),
7,52 (d, 1H, J = 1,9 Hz).

EXEMPLE 25 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 1(c), par réaction de 234 mg
(1,1 mmol) de 6-éthynyl-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahy-
dronaphtalène dans 5 ml de THF, avec du butyllithium 2,5 M
(0,4 ml, 1 mmol) et du 2,2'-dithiobis(benzoate de méthyle)
(267 mg ; 0,8 mmol), on obtient, après purification sur co-
lonne de silice (dichloromethane 30 - heptane 70), le dérivé
attendu sous forme d'un solide blanc.
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,69 (4H, s),
3,91 (3H, s), 7,30 (2H Ar, s), 7,49 à 7,54 (3H Ar, m), 8,0 (2H
Ar, d, J=6,9Hz).

EXEMPLE 26 : 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phénol

(a) Acétate de 4-triméthylsilyléthynyl-phényle

5 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 4,63 g (17,7 mmol) d'acétate de 4-iodophényle, on obtient 3,72 g (90%) du composé attendu sous forme d'une poudre jaune. PF= 45°C.

RMN¹H/CDCl₃ : 0,05(s ; 9H) ; 2,10(s,3H) ; 6,84(dt,2H) ; 7,28(dt,2H).

10 RMN ¹³C/CDCl₃ : 0,00 ; 2*CH₃/ 21,2 ; CH₃/ 94,4 ; Cq/ 104,3 ; Cq/ 120,9 ; Cq/ 121,2 ; 2*CH/ 133,2 ; 2*CH/ 150,7 ; Cq/ 169,1 ; Cq.

(b) Acétate de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényle

15 De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,39 g (2,4 mmol) de 5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-disélenide dans le THF, avec du brome (0,22 ml, 4,3 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,82 g, 9,6 mmol) et de l'acétate de 4-triméthylsilyléthynyl-phényl ester (1 g ; 4,3 mmol) dans le DMF à 80°C pendant 15h, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80), on obtient 220 mg (16%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

25 RMN¹H/CDCl₃ : 1,19(d,12H) ; 1,59(s,4H) ; 2,22(s,3H) ; 2,26(s,3H) ; 6,97 à 7,02(m,3H) ; 7,39 à 7,42(dd,2H) ; 7,65(s,1H).

30 RMN ¹³C/CDCl₃ : 19,2 ; CH₃/ 19,5 ; CH₃/ 30,3 ; 4*CH₃/ 32,4 ; Cq/ 32,7 ; Cq/ 33,4 ; CH₂/ 33,5 ; CH₂/ 68,7 ; Cq/ 99,9 ; Cq/ 119,5 ; Cq/ 120,1 ; 2*CH/ 124,2 ; Cq/ 126,7 ; CH/ 126,9 ; CH/ 131,0 ; 2*CH/ 133,0 ; Cq/ 142,5 ; Cq/ 143,5 ; Cq/ 138,0 ; Cq/ 167,5 ; Cq.

(c) 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phénol

Un mélange d'acétate de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényle (500 mg, 1,1 mmol) de carbonate de potassium (160 mg, 1,1 mmol) dans le méthanol (20 ml) est agité 24 h à température ambiante puis est traité par de l'éther éthylique et de l'eau. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 20 - heptane 80). On obtient 300 mg (66%) d'une huile claire.

RMN¹H/CDC13 : 1,25 à 11,27(m,12H) ; 1,66(s,4H) ; 2,35(s,3H) ; 6,77(d,2H) ; 7,09(s,1H) ; 7,38(dd,2H) ; 7,73(s,1H) .

RMN 13C/CDC13 : 20,3 ; CH3/ 31,4 ; 4*CH3/ 33,6 ; 2*Cq/ 34,6 ; 2*CH2/ 67,2 ; Cq/ 103,7 ; Cq/ 115,3 ; Cq/ 115,6 ; 2*CH/ 127,7 ; Cq/ 128,5 ; 2*CH/ 133,0 ; 2*CH/ 133,6 ; Cq/ 143,6 ; Cq/ 143,9 ; Cq/ 156,0 ; Cq.

20 **EXEMPLE 27 : 4-(4-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle**

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1 g (1,5 mmol) de 4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-disélénide dans le THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre et du 4-triméthylsilyléthynylbenzoate d'éthyle (644 mg ; 2,8 mmol) dans le DMF à 80°C pendant 15h. Après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80), on obtient 220 mg (16%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN¹H/CDC13 : 1,29(s,6H) ; 1,37 à 1,43(m,9H) ; 1,65(q,4H) ; 4,39(q,2H) ; 5,72(s,1H) ; 7,26(s,1H) ; 7,43(s,1H) ; 7,55(d,2H) ; 8,03(d,2H) .

EXEMPLE 28 : 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle

5 De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1 g (1,5 mmol) de 4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-disélénide dans le THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol) on additionne de l'iodure de cuivre et du 4-triméthyllsilyléthynylbenzoate d'éthyle (644 mg ; 2,8
10 mmol) dans le DMF à 80°C pendant 15h. Après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80), on obtient 420 mg (31%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN¹H/CDC13 : 1,17(q,6H) ; 1,31(m,9H) ; 1,49 à 1,57(m,4H) ;
15 3,38(s,3H) ; 4,25(q,2H) ; 5,10(s,2H) ; 7,08(d,1H) ; 7,14(d,1H) ; 7,41(d,2H) ; 7,88(d,2H).

EXEMPLE 29 : Acide 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

20 De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 300 mg de 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle ester dans 30 ml de THF et avec 500 mg de soude, on obtient, après trituration dans l'heptane, le composé attendu sous forme d'un solide blanc.

RMN¹H/CDC13 : 1,28 (s,6H) ; 1,39 (s,6H) ; 1,66 (m, 2H) ; 3,51 (s, 3H) ; 5,23 (s, 2H) ; 7,19 (d, 1H, J=1,8 Hz) ; 7,25 (d,
30 1H, J=1,8 Hz) ; 7,56 (d,2H, J=8,5 Hz) ; 8,06 (d,2H, J=8,5Hz).

EXEMPLE 30 : [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-carbaldéhyde

35 Un mélange de [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyl éthynyl)-phényl]-méthanol obtenu à

l'exemple 24 (280 mg, 0,7 mmol) et de dichromate de pyridinium (526 mg, 1,4 mmol) dans le dichlorométhane (10ml) est agité à température ambiante 4h. Après filtration sur silice et concentration à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, on obtient 173 mg (63%) du produit attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,70 (s, 4H), 4,67 (s, 2H), 7,23 (1H Ar, d, J=8,3Hz), 7,29 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J = 8,3 Hz), 7,52 à 7,59 (3H Ar, m), 7,84 (1H Ar, d, J=6,7 Hz), 9,99 (.H, s).

EXEMPLE 31 : 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

(a) 2-bromo-1-(3-méthylbut-2-énylthio)benzène

Dans un tricol, on introduit 19,30 g (102,0 mmoles) de 2-bromothiophénol, 160 ml de DMF et 15,50 g (112,0 mmoles) de carbonate de potassium. On ajoute goutte à goutte 13 ml (112,0 mmoles) de 1-bromo-3-méthyl-2-butène et agite à la température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 26,00 g (99%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

¹H NMR (CDCl₃) d 1,65 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,56 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 5,32 (td, 1H, J = 7,7 / 1,4 Hz), 6,96 à 7,06 (m, 1H), 7,22 à 7,26 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 7,7 Hz).

(b) 4,4-diméthyl-8-bromothiochromane

Dans un tricol, on introduit 26,00 g (102,0 mmoles) de 2-bromo-1-(3-méthylbut-2-énylthio)benzène, 180 ml de toluène et 23,20 g (122,0 mmoles) d'acide para-toluène sulfonique. On chauffe à reflux pendant quatre heures et évapore le milieu réactionnel à sec. On reprend par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, extrait avec de l'acétate

d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'heptane. On recueille 20,00 g (76%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,33 (s, 6H), 1,94 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 6,89 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz).

10 (c) *4,4-diméthyl-thiochroman-8-diséléénide*

Un cristal d'iode, du magnésium (208 mg, 8,56 mmol) et quelques gouttes d'une solution de 4,4-diméthyl-8-bromothiochromane (2g, 7,78 mmol) dans l'éther éthylique (15ml) sont chauffés jusqu'à l'amorçage de l'organomagnésien. Le reste de la solution est alors additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est chauffé 2h, puis le sélénium (615 mg, 7,78 mmol) est additionné à température ambiante. L'agitation est poursuivie 30 mn puis, une solution d'HCl 1N est additionnée. Le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. De l'éthanol et de l'hydroxyde de sodium sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes, puis est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80).

On obtient 300 mg (15%) d'un solide blanc.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,33 (6H, s), 1,96 (2H, m), 3,09 (2H, m), 6,93 (1H Ar, t, $J=7,8$ Hz), 7,26 (1H Ar, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,3$ Hz), 7,47 (1H Ar, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,3$ Hz).

(d) *4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle*

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 300 mg (1,9 mmol) de 4,4-diméthyl-thiochroman-8-diséléénide dans 2 ml

de THF, avec du brome (0,117 ml, 2,2 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (780 mg), du 4-éthynyl-benzoate de méthyle (562 mg ; 3,5 mmol) dans 20 ml de DMF, et après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80), on obtient le dérivé attendu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,35 (6H, s), 1,97 (2H, m), 3,10 (2H, m), 3,93 (3H, s), 7,07 (1H Ar, t, $J=7,8$ Hz), 7,31 (1H Ar, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,3$ Hz), 7,55 (2H Ar, d, $J=8,5$ Hz), 7,59 (1H Ar, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,3$ Hz), 8,00 (2H Ar, d, $J=8,5$ Hz).

EXEMPLE 32 : Acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction du 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoate de méthyle dans le THF, on obtient, après cristallisation dans l'heptane, le dérivé attendu sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,28 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,70 (4H, s), 7,30 (2H Ar, s), 7,43 à 7,50 (3H Ar, t), 7,99 (2H Ar, d, $J=7,5\text{Hz}$).

EXEMPLES DE FORMULATION

EXEMPLE 1 :

On décrit ci-après diverses formulations pharmaceutiques et cosmétiques à base des composés selon l'invention.

A - VOIE ORALE

(a) Comprimé de 0,2 g

- Composé de l'exemple 1	10,001 g
- Amidon.....	0,114 g
- Phosphate bicalcique	0,020 g
- Silice.....	0,020 g

- Lactose..... 0,030 g
- Talc 0,010 g
- Stéarate de magnésium..... 0,005 g

5 Dans cet exemple, le composé de l'exemple 1 peut être
remplacé par la même quantité d'un composé des exemples
4, 6, 11, 13 ou 15.

(b) *Suspension buvable en ampoules de 5 ml*

- Composé de l'exemple 3 20,001 g
- 10 - Glycérine 0,500 g
- Sorbitol à 70 % 0,500 g
- Saccharinate de sodium 0,010 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,040 g
- Arôme qs
- 15 - Eau purifiée q.s.p. 5 ml

(c) *Comprimé de 0,8 g*

- Composé de l'exemple 2 0,500 g
- Amidon pré-gélatinisé 0,100 g
- 20 - Cellulose microcristalline 0,115 g
- Lactose 0,075 g
- Stéarate de magnésium 0,010 g

25 Dans cet exemple, le composé de l'exemple 2 peut être
remplacé par la même quantité d'un composé des exemples
6, 11, 14 ou 28.

(d) *Suspension buvable en ampoules de 10 ml*

- Composé de l'exemple 3 0,200 g
- 30 - Glycérine 1,000 g
- Sorbitol à 70 % 1,000 g
- Saccharinate de sodium 0,010 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,080 g
- Arôme qs
- 35 - Eau purifiée q.s.p. 10 ml

B - VOIE TOPIQUE*(a) Onguent*

- Composé de l'exemple 2 20,020 g
- 5 - Myristate d'isopropyle 81,700 g
- Huile de vaseline fluide..... 9,100 g
- Silice ("Aérosil 200" vendue par Degussa)..... 9,180 g

(b) Onguent

- 10 - Composé de l'exemple 1 0,300 g
- Vaseline blanche codex 100 g

(c) Crème eau-dans-l'huile non ionique

- Composé de l'exemple 1 0,100 g
- 15 - Mélange d'alcools de lanoline émulsifs,
de cires et d'huiles ("Eucérine anhydre"
vendu par BDF) 39,900 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- p-hydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- 20 - Eau déminéralisée stérile q.s.p..... 100 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 1 peut être
remplacé par la même quantité d'un composé des exemples
4, 16, 22, 27 ou 32.

(d) Lotion

- Composé de l'exemple 3 0,100 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400)..... 69,900 g
- Ethanol à 95 % 30,000 g

(e) Onguent hydrophobe

- Composé de l'exemple 1 0,300 g
- Myristate d'isopropyle 36,400 g
- Huile de silicone ("Rhodorsil 47V300"
vendu par Rhône-Poulenc) 36,400 g

- Cire d'abeille 13,600 g
- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst"
vendu par Goldschmidt)100 g

5 (f) *Crème huile-dans-l'eau non ionique*

- Composé de l'exemple 2 1,000 g
- Alcool cétylique 4,000 g
- Monostéarate de glycérol..... 2,500 g
- Stéarate de PEG502,500 g
- 10 - Beurre de karité 9,200 g
- Propylène glyco 12,000 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- p-hydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile100 g

15

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 2 peut être
remplacé par la même quantité d'un composé des exemples
5, 9, 12, 19, 24 et 32.

20

TEST D'ACTIVITE

Résultats de tests de différenciation des cellules (F9)
5 de tératocarcinome embryonnaire de souris pour identifier des molécules agonistes RARs tels que décrits dans Skin Pharmacol. 3, p.256-267, 1990.

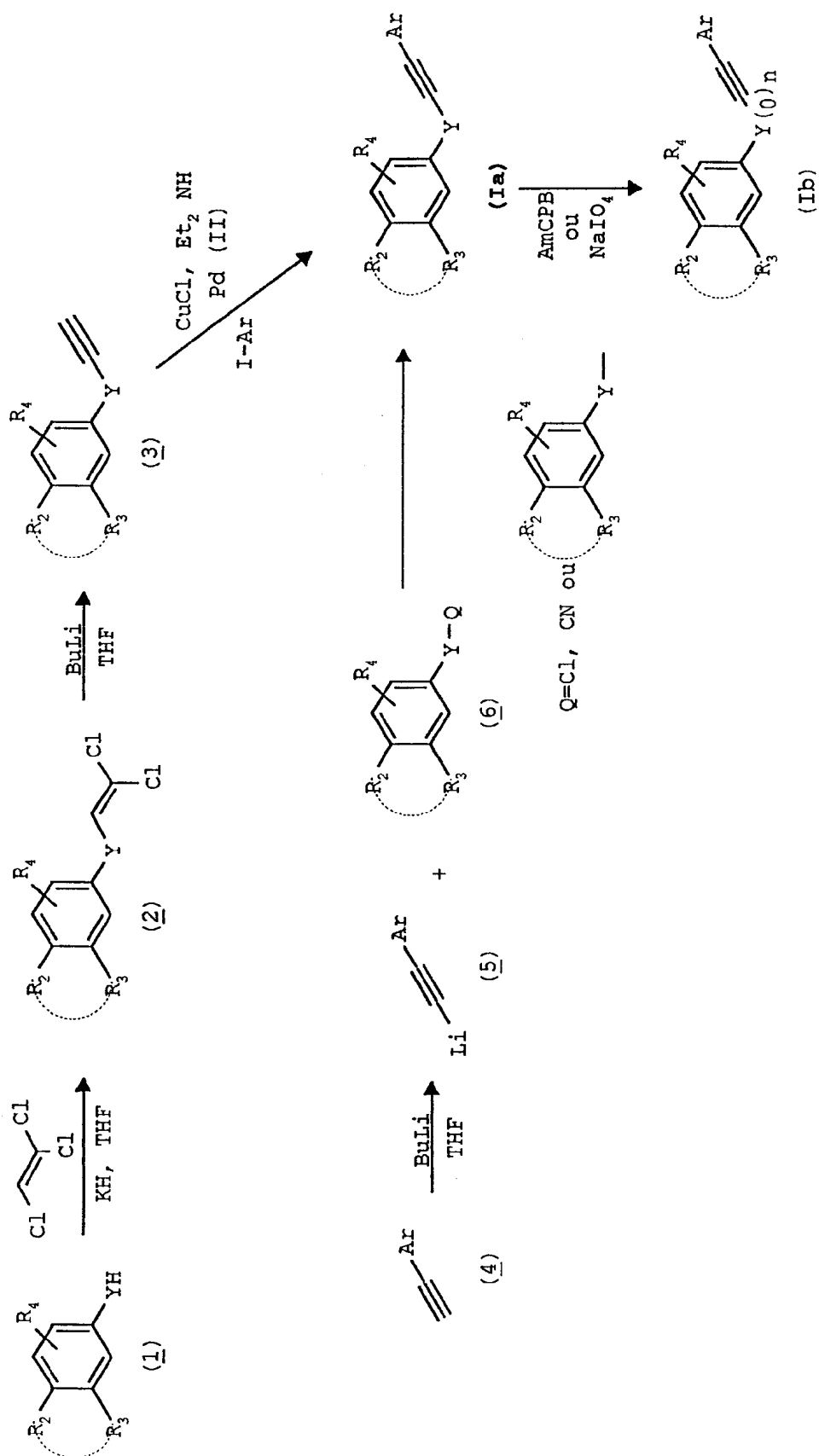
Après traitement par les composés des exemples cités dans le tableau suivant, les cellules F9 de tératocarcinome embryonnaire
10 de souris se différencient en cellules endodermiques. Cette différenciation est caractérisée par la sécrétion dans le milieu de culture de l'activateur du plasminogène.

L'activité du produit est exprimée par la valeur d'AC₅₀ représentant la concentration du produit testé qui produit la moitié
15 tié de la quantité maximale d'activateur de plasminogène sécrété.

Exemples	F9 AC ₅₀ (nM)
Composé 1	20
Composé 2	1
Composé 4	4
Composé 5	21
Composé 16	33
Composé 18	34

Ces résultats indiquent que les composés des exemples 1,
20 2, 4, 5, 16 et 18 sont des composés agonistes RARs.

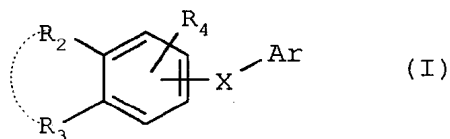
TABLEAU A



$n=0$ si Y est oxygène

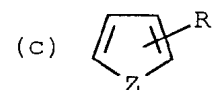
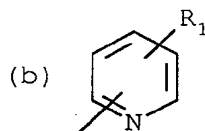
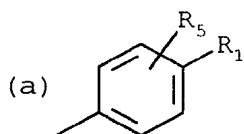
REVENDICATIONS

1. Composés bi-aromatiques reliés par une liaison hétéroéthynylène, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes :



Z étant O ou S, ou N-R₆,

R₁ représente un atome d'halogène, -CH₃, -CH₂-OR₇, -OR₇, -COR₈, ou un radical polyéther,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, cycloalkyle en C₃-C₁₂, -OR₇ ou -SR₇, l'un au moins de R₂ et R₃ étant alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, ou cycloalkyle en C₃-C₁₀, ou

R₂ et R₃, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué par au moins un méthyle et/ou éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi O ou S,

R₄ et R₅ représentent H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, -OR₇, ou un radical polyéther,

R₆ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₀ ou -OCOR₉,

R₇ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₀ ou -COR₉,

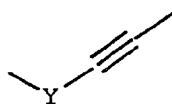
R₈ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₀, -OR₁₀ ou

R₉ représente alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₀,

R_{10} représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{20} , mono- ou polyhydroxyalkyle, allyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre,

5 r' et r'' , identiques ou différents, représentent H, alkyle en C_1-C_{10} , mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué, un reste d'acide aminé ou de peptide, ou pris ensemble avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle,

X représente un radical divalent qui de droite à gauche ou inversement a pour formule :



10 dans laquelle :

Y représente O, $S(O)_n$ ou $Se(O)_{n'}$,

n et n' étant 0, 1 ou 2,

15 sous réserve que lorsque $n=2$ et Ar est un radical de formule (a) ci-dessus dans laquelle $R_1=-CH_3$ et $R_5=H$, alors l'un au moins des radicaux R_2 ou R_3 est différent de $-CH_3$, et les sels des composés de formule (I) lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques desdits composés de formule (I).

20 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme d'un sel d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

25 3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que le radical alkyle en C_1-C_{10} est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle, hexyle, 2-éthyl-hexyle ou octyle.

30 4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

5 5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical cycloalkyle en C₃-C₁₂ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, 1-méthylcyclohexyle ou 1-adamantyle.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical polyéther est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy et méthoxyéthoxyméthoxy.

10 7. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical monohydroxyalkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

15 8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical polyhydroxyalkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

20 9. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

25 10. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aralkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

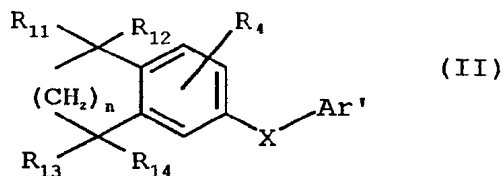
30 11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le reste de sucre est choisi dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose ou d'acide glucuronique.

35 12. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le reste d'acide aminé est choisi dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical hétérocyclique est choisi dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un alkyle en C₁-C₆ ou un mono- ou polyhydroxyalkyle.

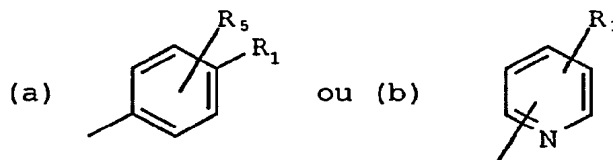
14. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que l'atome d'halogène est choisi dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.

15 15. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

Ar' représente un radical de formule :



15

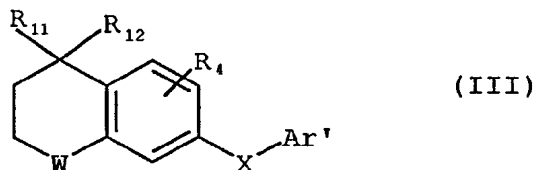
R₁, R₄, R₅ et X étant tels que définis à la revendication 1,

R₁₁, R₁₂, R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents représentent H ou -CH₃, et

20

n est 1 ou 2.

16. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

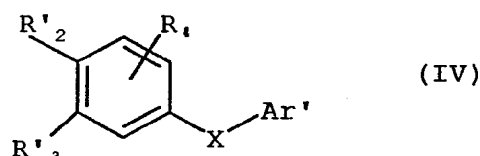


25 dans laquelle :

W représente O ou S,

R_4 , R_{11} , R_{12} , Ar' et X étant tels que définis à la revendication 15.

17. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale
5 suivante :



dans laquelle :

R_4 , Ar' et X étant tels que définis à la revendication 15, et l'un au moins des radicaux R'_2 et/ou R'_3 représente un radical
10 cycloalkyle mono- ou polycyclique en C_5 - C_{10} , l'autre représentant l'une des significations données pour R_2 et R_3 tels que définis à la revendication 1.

18. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils sont pris dans le groupe
15 constitué par :

- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoate de méthyle,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoïque,
- 20 - 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfonylethynyl)benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yloxyéthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yloxyéthynyl)-benzoïque,
- 25 - 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)-benzoïque,
- 30 - 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfonylethynyl)-benzoate de méthyle,

- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfonyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfinyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 5 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfinyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 10 naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 15 - 6-(4-méthoxyméthoxy-phényléthynylsélanyl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène,
- 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle,
- acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 20 naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique,
- N-(4-hydroxy-phényl)-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzamide,
- 5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle,
- 25 - 2-(4-chloro-phénylsélanyléthynyl)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène,
- 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 30 naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,

- acide 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle,
- 5 - acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique,
- N-(4-hydroxy-phényl)-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide,
- N-butyl-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide,
- 10 - morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridin-3-yl]-méthanone,
- 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle,
- 15 - acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylique,
- [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-méthanol,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoate de méthyle,
- 20 - 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfonyl)-benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfinyl)-benzoate de méthyle,
- 25 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoïque,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfonyl)-benzoïque,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfinyl)-benzoïque,
- 30 - 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phénol,

- 4-(4-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 5 - acide 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- acide 4-(4-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 10 - 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- acide 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 15 - acide 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- acide 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(3-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 20 - acide 4-(3-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-carbaldéhyde,
- 25 - 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 30 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-8-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,

- 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-ylsélanyléthynyl]-benzoate de méthyle,

- acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-ylsélanyléthynyl]-benzoïque,

5 - 4-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl]-1-ylsélanyléthynyl]-benzoate de méthyle, et

- acide 4-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl]-1-ylsélanyléthynyl]-benzoïque.

10 19. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

20. Composés selon la revendication 19 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, des affections dermatologiques à composante inflammatoire et/ou immuno-allergique du type rhumatismale ou res-
15 piratoire, des affections cardio-vasculaires et des troubles ophtalmologiques.

21. Utilisation de l'un au moins des composés tels que définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des affections
20 dermatologiques, des affections dermatologiques à composante inflammatoire et/ou immuno-allergique du type rhumatismale ou respiratoire, des affections cardio-vasculaires et des troubles ophtalmologiques.

22. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait
25 qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 18.

23. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la concentration en au moins un composé selon l'une des
30 revendications 1 à 18 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

24. Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 18.

5 25. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce que la concentration en au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 est comprise entre 0,001 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10 26. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie selon l'une quelconque des revendications 23 ou 25 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: tional Application No

PCT/FR 98/01835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C323/62 C07C317/44 C07C391/02 C07D213/80 C07D213/79
C07D213/82 C07D335/06 A61K31/19 A61K31/235 A61K31/44
A61K31/095

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

X	<p>DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US STN, accession no. 78:57492, XP002087917 see abstract; RN 39654-02-9, 39654-03-0, 39654-05-2 & P. BELTRAME ET AL: J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 2, no. 1, 1973, pages 63-66, ---</p>	1,3,4,14
---	--	----------

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 1998

Date of mailing of the international search report

13/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No

PCT/FR 98/01835

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US STN, accession no. 101:72030, XP002087918 see abstract; RN 91258-74-1, 91258-75-2 & V.Z. LATYPOVA ET AL: ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 54, no. 4, 1984, pages 848-851, ---</p>	1,3,4,14
X	<p>DE 21 30 483 A (SANKYO CO LTD) 24 February 1972 see page 4, compounds 10, 11 ---</p>	1,3,4,14
Y	<p>EP 0 661 258 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA) 5 July 1995 cited in the application see claims, in particular page 27, line 37 ---</p>	1-26
Y	<p>K.-L. YU ET AL: BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 23, 1996, pages 2865-2870, XP002057399 see table 2, compounds Ch80, 38-40; page 2870, abstract ---</p>	1-26
A	<p>H.SUZUKI ET AL: TETRAHEDRON LETT., vol. 37, no. 21, 1996, pages 3717-3720, XP004029241 see page 3719, table compound 1b -----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01835

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2130483 A	24-02-1972	JP 49013326 B	30-03-1974
		CA 962505 A	11-02-1975
		GB 1307203 A	14-02-1973
		US 3772023 A	13-11-1973
EP 661258 A	05-07-1995	FR 2713635 A	16-06-1995
		AT 164826 T	15-04-1998
		AU 670217 B	04-07-1996
		AU 7896194 A	10-08-1995
		BR 9405040 A	08-08-1995
		CA 2137896 A	16-06-1995
		DE 69409483 D	14-05-1998
		DE 69409483 T	06-08-1998
		ES 2119984 T	16-10-1998
		FI 945882 A	16-06-1995
		GR 3026576 T	31-07-1998
		HU 69176 A	28-08-1995
		JP 2781146 B	30-07-1998
		JP 8119895 A	14-05-1996
		NO 944799 A	16-06-1995
		NZ 264920 A	24-02-1997
		PL 306255 A	26-06-1995
		US 5716624 A	10-02-1998
		ZA 9409178 A	27-07-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No

PCT/FR 98/01835

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C323/62 C07C317/44 C07C391/02 C07D213/80 C07D213/79
C07D213/82 C07D335/06 A61K31/19 A61K31/235 A61K31/44
A61K31/095

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US STN, accession no. 78:57492, XP002087917 voir abrégé; RN 39654-02-9, 39654-03-0, 39654-05-2 & P. BELTRAME ET AL: J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 2, no. 1, 1973, pages 63-66, ---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,3,4,14

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 décembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/01/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Amsterdam, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No

PCT/FR 98/01835

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US STN, accession no. 101:72030, XP002087918 voir abrégé; RN 91258-74-1, 91258-75-2 & V.Z. LATYPOVA ET AL: ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 54, no. 4, 1984, pages 848-851,</p> <p>---</p>	1,3,4,14
X	<p>DE 21 30 483 A (SANKYO CO LTD) 24 février 1972 voir page 4, composés 10, 11</p> <p>---</p>	1,3,4,14
Y	<p>EP 0 661 258 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA) 5 juillet 1995 cité dans la demande voir revendications, en particulier page 27, ligne 37</p> <p>---</p>	1-26
Y	<p>K.-L. YU ET AL: BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 23, 1996, pages 2865-2870, XP002057399 voir tableau 2, composés Ch80, 38-40; page 2870, résumé</p> <p>---</p>	1-26
A	<p>H.SUZUKI ET AL: TETRAHEDRON LETT., vol. 37, no. 21, 1996, pages 3717-3720, XP004029241 voir page 3719, tableau composé 1b</p> <p>-----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

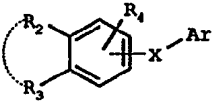
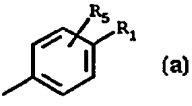
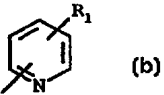
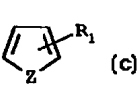
De de Internationale No

PCT/FR 98/01835

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 2130483 A	24-02-1972	JP 49013326 B CA 962505 A GB 1307203 A US 3772023 A	30-03-1974 11-02-1975 14-02-1973 13-11-1973
EP 661258 A	05-07-1995	FR 2713635 A AT 164826 T AU 670217 B AU 7896194 A BR 9405040 A CA 2137896 A DE 69409483 D DE 69409483 T ES 2119984 T FI 945882 A GR 3026576 T HU 69176 A JP 2781146 B JP 8119895 A NO 944799 A NZ 264920 A PL 306255 A US 5716624 A ZA 9409178 A	16-06-1995 15-04-1998 04-07-1996 10-08-1995 08-08-1995 16-06-1995 14-05-1998 06-08-1998 16-10-1998 16-06-1995 31-07-1998 28-08-1995 30-07-1998 14-05-1996 16-06-1995 24-02-1997 26-06-1995 10-02-1998 27-07-1995



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 323/62, 317/44, 391/02, C07D 213/80, 213/79, 213/82, 335/06, A61K 31/19, 31/235, 31/44, 31/095	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/10322 (43) Date de publication internationale: 4 mars 1999 (04.03.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01835 (22) Date de dépôt international: 21 août 1998 (21.08.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/10554 21 août 1997 (21.08.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan Bergier, F-06650 Le Rouret (FR). DIAZ, Philippe [FR/FR]; 4, avenue du Parc Robiony, F-06200 Nice (FR). (74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Nony & Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i> Date de publication des revendications modifiées: 8 avril 1999 (08.04.99)
(54) Title: BI-AROMATIC COMPOUNDS BOUND BY A HETEROETHYNYLENE RADICAL AND PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SAME		
(54) Titre: COMPOSES BI-AROMATIQUES RELIES PAR UN RADICAL HETEROETHYNYLENE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT		
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>(b)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(c)</p> </div> </div>		
(57) Abstract <p>The invention concerns compounds of formula (I) in which: Ar represents a radical selected among formulae (a) to (c). Z being O, S, or N-R₆; R₁ represents in particular a halogen atom, -CH₃, or carboxyl; R₂ and R₃ represent in particular H, alkyl, cycloalkyl; or R₂ and R₃ together form a cycle with 5 or 6 chains; R₄ and R₅ represent in particular H or a halogen atom; R₆ represents in particular H or alkyl; X represents a radical Y-C≡C-; Y represents O, ^{S(O)n} or Se(O)_n, n being 0, 1 or 2, and the salts of the compounds of formula (I). Said compounds can be used in particular for treating dermatological diseases related to keratinization disorder, and to fight against skin ageing.</p>		

(57) Abrégé

Composés de formule (I), dans laquelle: Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes. Z étant O ou S, ou N-R₆; R₁ représente notamment un atome d'halogène, -CH₃, ou carboxyle; R₂ et R₃ représentent notamment H, alkyle, cycloalkyle; ou R₂ et R₃, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons; R₄ et R₅ représentent notamment H ou un atome d'halogène; R₆ représente notamment H ou alkyle; X représente un radical -Y-C≡C-, Y représentant O, S(O)_n ou Se(O)_n; n étant 0, 1 ou 2; et les sels des composés de formule (I). Ces composés sont utilisables notamment dans le traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, et pour lutter contre le vieillissement de la peau.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

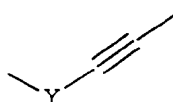
REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 23 février 1999 (23.02.99);
revendication originale 1 modifiée; autres revendications inchangées (1 page)]

R_{10} représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1 - C_{20} , mono- ou polyhydroxyalkyle, allyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre,

r' et r'' , identiques ou différents, représentent H, alkyle en C_1 - C_{10} , mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué, un reste d'acide aminé ou de peptide, ou pris ensemble avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle,

X représente un radical divalent qui de droite à gauche ou inversement a pour formule :



10

dans laquelle :

Y représente O, $S(O)_n$ ou $Se(O)_{n'}$,

n et n' étant 0, 1 ou 2,

sous réserve que lorsque Ar est un radical de formule

15 (a) ci-dessus dans laquelle $R_1 = -CH_3$, un atome d'halogène ou un radical $-OR_7$ et $R_5 = H$, alors l'un au moins des radicaux R_2 ou R_3 est différent de $-CH_3$,

et les sels des composés de formule (I) lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques
20 desdits composés de formule (I).

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme d'un sel d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que le radical alkyle en C_1 - C_{10} est choisi dans le
25 groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, 2-éthyl-hexyle ou octyle.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical alkyle, linéaire ou
30 ramifié, en C_1 - C_{20} , est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.